

Nocardiosis pulmonar, reporte de caso y revisión del tema

Nocardia pulmonary infection, Case report and review

Jorge L. Quintero MD*, Nelson Paez MD**

RESUMEN

La nocardia es una causa de infecciones pulmonares que viene en aumento, asociado en parte al aumento de terapias inmunosupresoras para pacientes con neoplasia hematológica, trasplante de órganos y en pacientes con infección por VIH.

Se revisa en este artículo un caso clínico de infección pulmonar por nocardia en paciente inmunosuprimida por dosis altas de esteroide y diabetes mellitus. Posteriormente se realiza una revisión de la literatura.

Palabras clave: Nocardia, infección pulmonar.

ABSTRACT

Nocardia infections are an important cause of pulmonary morbidity, in part associated with the use of immunosuppressant therapy in patients with hematological neoplasia, organ transplants and in patients with HIV infection.

In this article we report a case of nocardia infection in a patient with high doses of steroids and diabetes mellitus, and make a review of the literature of nocardia infections.

Key Words: Nocardia, pulmonary infection.

INTRODUCCIÓN

Aunque las infecciones por nocardia son infrecuentes en la población general, su número aumenta de manera relevante en los pacientes con inmunosupresión. Dentro de las formas más frecuentes del compromiso sistémico por nocardia está el compromiso pulmonar. El objeto del presente artículo es el de presentar una revisión del tema partiendo de un caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 59 años, natural de Piedecuesta (Santander) y procedente de Bogotá, ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 10 días de evolución caracterizado por astenia, adinamia y episodios esporádicos de tos con hemoptisis leve. Tres días antes de su ingreso presenta dolor en hemitórax izquierdo tipo picada que incrementa con la inspiración, la tos se hace pertinaz y se acompaña de expectoración verdosa y fiebre no cuantificada.

La paciente tiene antecedente de púrpura trombocitopénica inmune desde 1995, refractaria desde 1998, motivo por el cual le fue realizada esplenectomía inicialmente en 1998 y por bazo accesorio nueva intervención en el 2005. Viene recibiendo dosis altas de esteroide desde el momento de su diagnóstico, siendo la dosis al momento de la consulta 100 mg al día dividida en dos dosis. Se le realiza en el 2005 diagnóstico de diabetes mellitus asociada a medicamentos que viene siendo manejada con insulina NPH 15 u–12 u. Como otros antecedentes tiene osteoporosis y adicionalmente es hipertensa.

Al ingreso al servicio de urgencias se encuentra taquicárdica y taquipneica sin fiebre, con estertores a la auscultación en ápice izquierdo.

Se realiza al ingreso a urgencias hemograma con discreta leucocitosis (WBC 10800 N 87%), trombocitopenia (14700), VSG elevada (111 mm/hora), y mal control metabólico (Glicemia 536), radiografía de tórax (Figura 1) que demuestra infiltrados de ocupación

* Internista - Fellow de Neumología Universidad Javeriana

** Internista - Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana

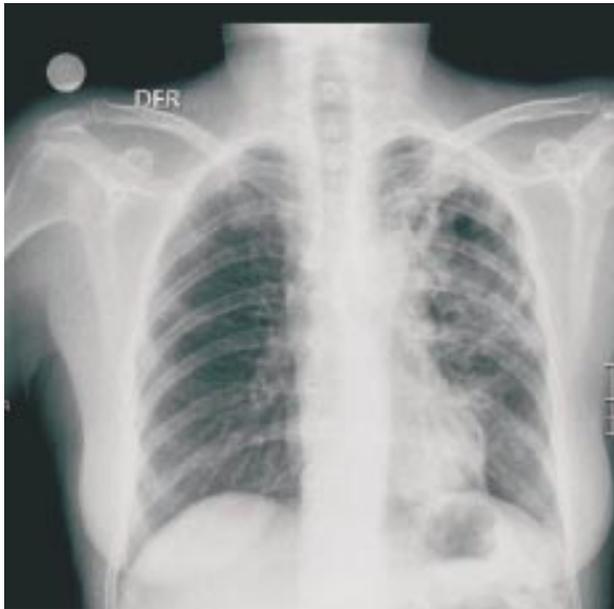


Figura 1.

alveolar en el ápice izquierdo, con sugerencia de cavitación. Se considera neumonía adquirida en la comunidad IIIA, con factores de riesgo para gérmenes atípicos y resistentes, se inicia cubrimiento antibiótico con ampicilina sulbactam en dosis altas, se solicitan hemocultivos, gram y cultivo de esputo, baciloscopia seriada y TC de tórax.

El TC de tórax confirma opacidad parenquimatosa por compromiso alveolar del lóbulo superior izquierdo con área de necrosis central en más del 50% con realce parcial con el contraste, además de consolidación en parche del segmento superior de la língula y del segmento medial del lóbulo inferior izquierdo (Figuras 2 y 3).

Los hemocultivos fueron positivos (3/3) para *K. pneumoniae*, germen también aislado en el cultivo de esputo, en el que fue aislado además nocardia asteroides (Figura 4).

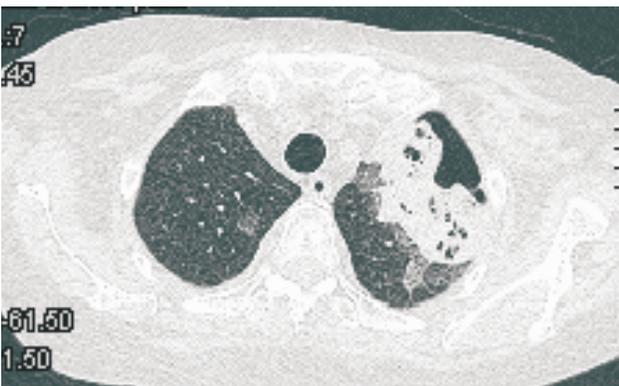


Figura 2.



Figura 3.

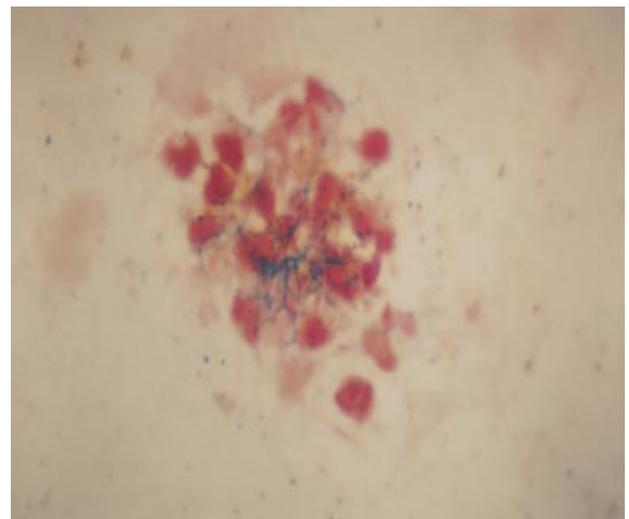


Figura 4.

Se realizó cambio de manejo antibiótico a trimetoprim sulfametoxazol 160/800 cada 6 horas. La evolución posterior de la paciente fue favorable disminuyendo los signos de respuesta inflamatoria, y los respiratorios; se consideró seguir manejo antibiótico por 12 meses más.

MICROBIOLOGÍA

El género nocardia pertenece a la familia de los *Nocardiaceae* perteneciente al orden de los *Actinomycetales*. Dentro de este género aunque existe controversia sobre el número de especies válidas del género *Nocardia*, hasta el momento se han caracterizado más de 50 especies por métodos fenotípicos y moleculares (1).

El subtipo *asteroides* ha sido el más comúnmente aislado en las infecciones en humanos. En realidad *N. asteroides* es en realidad una especie que contiene varios subtipos, siete especies han sido claramente asociadas con infecciones en humanos *N. asteroides*,

N. brasiliensis, *N. otitidis-caviarum* (antes *N. caviae*), *N. farcinica*, *N. nova*, *N. transvalensis*, y *N. pseudobrasiliensis*.

Hay diferencias clínicas sutiles entre estos subtipos: la *N. asteroides* es la especie que se ve más comúnmente asociada con enfermedad invasiva. La *N. farcinica* es menos común pero es más virulenta. *N. pseudobrasiliensis* es más a menudo asociada con enfermedad invasiva, *N. brasiliensis* se ve a menudo limitada a la piel. La *N. transvalensis* se ve asociada con enfermedad sistémica o pulmonar en pacientes inmunosuprimidos o con el actomicetoma.

Adicionalmente a estas, se han descrito otros subtipos asociados a infección en humanos *N. abscessus* (2) de abscesos en tejidos blandos, *N. africana* (3) de secreciones respiratorias de pacientes con neumonía en Sudán, *N. paucivorans* con compromiso pulmonar y diseminación cutánea (4), *N. asiática* en úlceras cutáneas en pacientes con VIH.

La familia *Nocardiaceae* son bacilos aerobios Gram positivos, no móviles, torcidos, y parcialmente ácido alcohol resistentes. Su crecimiento está dado por fisión primaria, los organismos permanecen sin embargo unidos y forman largos filamentos de hasta 1 mm de ancho y 50 mm de largo. Sin las condiciones son desfavorables los filamentos se rompen a formas bacilares o cocoides.

Como otros miembros del género *Mycobacterium*, la nocardia contiene ácidos tuberculoestéricos, pero en contraste con las micobacterias, ellas también poseen cadenas cortas de ácidos micólicos (40 a 60 carbonos). La nocardia también tiene una pared celular con peptidoglicanos compuesta de ácido meso-diaminopimélico, arabinosa, y galactosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La nocardia es ubicua en el ambiente, y puede ser encontrada como componentes saprofitos en la tierra, contribuyendo a la degradación de vegetación y materia fecal animal. La prevalencia del tipo de especie encontrada depende de la localización geográfica y el clima.

En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 1000 casos de infecciones por nocardia, el 85% de las cuales son pulmonares o sistémicas. Es una enfermedad más común en adultos que en niños y en hombres más que en mujeres. Casi todos los casos son esporádicos, pero han sido descritas epidemias por contaminación del ambiente hospitalario (6). Las infecciones por nocardia sin embargo no se consideran en-

fermedades transmisibles de persona a persona, aunque esto puede estar asociado a la relativa infrecuencia de asociación cercana de pacientes de alto riesgo.

El riesgo de enfermedad pulmonar o diseminada es mayor en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, especialmente en pacientes con linfoma, trasplantes, uso crónico de esteroides o SIDA. Los pacientes con SIDA que desarrollan la enfermedad a menudo tienen menos de 250 linfocitos T CD4 (+). La nocardiosis también se ha asociado con proteinosis alveolar, tuberculosis y otras enfermedades por micobacterias, enfermedad granulomatosa crónica y al déficit de interleukina 12.

CLÍNICA

La mayor parte de las infecciones por nocardia se consideran asociadas a la inhalación de esporas o fragmentos de micelios de fuentes ambientales. Siendo entonces la manifestación más frecuente de enfermedad por nocardia, la nocardiosis pulmonar, la cual ocurre más frecuentemente en pacientes inmunosuprimidos. Algunos pacientes con nocardiosis pulmonar también tienen asociadas enfermedades pulmonares estructurales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, sarcoidosis o bronquiectasias.

La nocardiosis pulmonar se puede presentar como una patología subaguda, con síntomas que se presentan entre una y varias semanas, caracterizados por tos, esputo purulento, fiebre, pérdida de peso, y astenia.

Los infiltrados que se encuentran en la radiografía de tórax pueden ser lobares o multilobares, estar acompañados por nódulos únicos o múltiples de forma redondeada y bordes lisos (hasta el 83% de los casos). Estos nódulos a menudo cavitan, este hallazgo puede ocurrir también con los infiltrados (7).

En algunas series está descrita la presencia de empiema hasta en una tercera parte de los casos.

El diagnóstico diferencial de estos hallazgos incluye el de malignidad, tuberculosis pulmonar, *Rhodococcus equi* (en pacientes con VIH) o neumonía por hongos.

DIAGNÓSTICO

Los materiales más comúnmente enviados a revisión son lavados bronquiales, muestras de esputo, abscesos o drenajes de heridas quirúrgicas. La valoración inicial debe incluir la detección de gránulos, si están presentes deben ser lavados en salina. Se ven mas

frecuentemente en infecciones por *N. brasiliensis* pero también pueden ser producidos por otras especies de nocardia y actinomices. Es importante que el clínico informe al laboratorio cuando se sospeche infección por nocardia para que se tomen las medidas tendientes a un adecuado aislamiento.

Las tinciones ácido/alcohol resistente modificado y Gram, son importantes para lograr un diagnóstico presuntivo rápido mientras se obtienen los resultados del cultivo.

Al microscopio se evidencian Gram positivos delgados, ramificados, filamentosos, usualmente en un marco de muchos polimorfonucleares. La tinción de Gram es el método más sensible por el cual se puede reconocer la presencia de nocardia en especímenes clínicos.

Los cultivos de nocardia requieren un mínimo de 48 a 72 horas antes de que las colonias se hagan evidentes, con una distribución puede verse como "algodón de azúcar"

TRATAMIENTO

Desde la década de los 40 las sulfas han sido el tratamiento de elección para la nocardiosis. Antes de esto la tasa de mortalidad de la infección pulmonar era cercana al 100%. Las tasas de curación mejoraron drásticamente con la introducción de sulfas, sin embargo en pacientes con abscesos de SNC la mortalidad sigue estando alrededor de 50%.

La combinación de TMP-SMX es usada frecuentemente y se considera que su actividad contra la nocardia esta dada por el sulfametoxazol.

Las sulfonamidas (o TMP-SMX) siguen siendo las drogas de elección para todas las formas de nocardiosis. En infecciones severas su combinación con amikacina y un beta lactámico asegura que todos los aislamientos sean susceptibles al menos a un medicamento.

Otro agente que ha sido usado es el linezolid, sin embargo la experiencia clínica aún es limitada (8).

La minociclina tiene buena actividad *in vitro* y ha sido usada para pacientes que son alérgicos a las sulfas (9).

Las infecciones por nocardia tienen la tendencia a recaer, por lo que se sugieren cursos largos de antibioticoterapia. En los pacientes con un estado inmunológico intacto, el tratamiento de la nocardiosis pulmonar debe ser continuado entre 6 y 12 meses. Para los pacientes inmunosuprimidos el tratamiento debe ser extendido a 12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown-Elliott B, Brown J, Conville P, Wallace R. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 2006, p. 259–282
2. Yassin A. et al *Nocardia abscessus* sp. *Int J Syst Evol Microbiol* 50: 1487, 2000
3. Hamid M. et al. *Nocardia africana* sp. A new pathogen isolated from patients with pulmonary infections. *J Clin Microbiol* 39:625, 2001
4. Gray TJ, Serisier DJ, Gilpin CM, Coulter C, Bowler SJ, McCormack JG. *Nocardia paucivorans* - a cause of disseminated nocardiosis. *J Infect.* 2007 Feb;54(2):e95-8. Epub 2006 Jun 30.
5. Iona E., Giannoni F., Brunori L., de Gennaro M., Mattei R., Fattorini L. Isolation of *Nocardia asiatica* from Cutaneous Ulcers of a Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 45: 2088-2089 (2007).
6. Houang E, Lovett I, Thompson F, Harrison A, Joeques A, Goodfellow M. *Nocardia asteroides* infection - a transmissible disease. *J. Hosp. Infect.* 1:31–40, 1980.
7. Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE. CT features of pulmonary nocardiosis. *J. comput. Assist. Tomogr.* 1995;19: 726–32.
8. Moylett E, Pacheco B, Brown-Elliott, Perry T, Buescher E, Birmingham M, Schentag J, Gimbel J, Apodaca A, Schwartz M, Rakita R, Wallace R. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin. Infect. Dis.* 36:313–318, 2003.
9. Septimus E, Wallace R, *Nocardial* infection, p. 356–357. In E. H. Kass and R. Platt (ed.), *Current therapy in infectious disease*, 2nd ed. B. C. Decker Inc., Philadelphia (1986).